



REC'D PCT/PTO 10 SEP 2004

REC'D 20 MAY 2003

Ministero delle Attività Produttive

Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività
Ufficio Italiano Brevetti e Marchi
Ufficio G2

Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per: Invenzione Industriale

N. MI2002 A 000514

*Si dichiara che l'unita copia è conforme ai documenti originali
depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati
risultano dall'accluso processo verbale di deposito.*

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

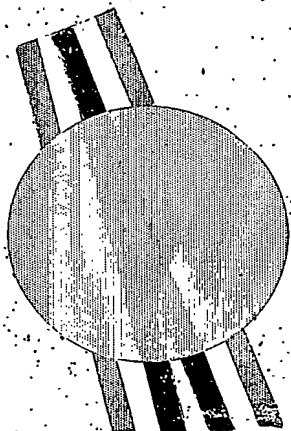


03 FEB. 2003

Roma, li

IL DIRIGENTE

Elena Marinelli
Sig.ra E. MARINELLI



BEST AVAILABLE COPY

RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE, DESCRIZIONE E RIVENDICAZIONE

NUMERO DOMANDA MI2002A 000514

REG. A

DATA DI DEPOSITO 12/03/2002

NUMERO BREVETTO

DATA DI RILASCIO

D. TITOLO

Sistema terapeutico per il rilascio controllato di uno o più principi attivi

L. RIASSUNTO

Viene descritto un sistema terapeutico progettato per rilasciare una o più sostanze attive con modalità diverse, preventivamente programmabili.

Detto sistema nella sua più semplice realizzazione è costituito da una compressa a tre strati, due dei quali (gli strati esterni) veicolano il/i principi attivi, mentre il terzo (lo strato centrale) è costituito da una barriera polimerica che non contiene sostanza attiva e che presenta opportune caratteristiche di erodibilità o gelificazione. La compressa è completamente rivestita con un film di materiale polimerico insolubile in acqua e/o fluidi acquosi; su cui sono state praticate una o più incisioni delimitanti un'area di forma geometrica e dimensioni esattamente calcolate, mediante utilizzo di un raggio laser di opportuna potenza ed intensità. La rimozione del film all'interno della/e incisioni consente il rilascio del/dei principi attivi nel fluido acquoso in quantità e tempi predeterminati.

Viene inoltre descritto il procedimento per la preparazione della suddetta forma farmaceutica.

M. DISEGNO



Descrizione dell'invenzione industriale dal titolo :

" Sistema terapeutico per il rilascio controllato di uno o più principi attivi "

a nome di: JAGOTEC AG

con sede in: MUTTENZ (SVIZZERA)

Inventori designati: MAGGI Lauretta, CONTE Ubaldo

* * * * *

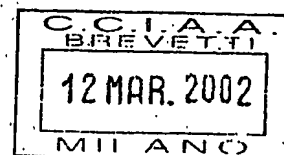
MI 2002 A 0 0 0 5 1 4

STATO DELL'ARTE

Negli ultimi decenni grande rilevanza hanno rivestito le ricerche per la ottimizzazione del rilascio di sostanze attive da matrici e/o comunque da sistemi che le contengono, in modo che l'attività venga svolta nel luogo e nel tempo desiderato. Questo problema trova molteplici campi di applicazione ma è soprattutto rilevante nel settore dei farmaci sia per uso umano che veterinario. Altro settore in cui rileva è il settore dell'agricoltura, ad esempio dell'impiego di fertilizzanti, di diserbanti o di pesticidi selettivi.

Numerosissime risultano, nei settori sopraindicati, le ricerche e le realizzazioni tendenti a garantire l'ottenimento del rilascio di sostanze attive a velocità controllata, indipendentemente dai fattori ambientali nei quali la matrice o il sistema contenente la sostanza attiva è situato.

Nel settore biomedico, grande sviluppo hanno avuto, le ricerche e le realizzazioni di forme di somministrazione o sistemi terapeutici in grado di cedere la sostanza attiva in essi veicolata ad una velocità costante e per un periodo di tempo predeterminabile "in vitro", con l'obiettivo di ottenere identico o analogo andamento "in vivo". Lo scopo è quello di realizzare un sistema in grado di raggiungere e di mantenere nel tempo



Handwritten signature

concentrazioni plasmatiche di sostanze attive predeterminate; tali sistemi sono classificati come sistemi che presentano una cinetica di rilascio definito di ordine zero.

Le ricerche in questo settore hanno riguardato tutte le vie di somministrazione destinate alla terapia umana ma sicuramente il settore nel quale sono state più attive è quello dei sistemi di somministrazione per via orale; questo per l'importanza sia in termini numerici che economici che le forme farmaceutiche destinate a tale via presentano sul mercato mondiale sia per l'alto gradimento che la somministrazione orale incontra fra i pazienti sia per gli indubbi vantaggi di stabilità che le sostanze attive presentano quando veicolate in una forma farmaceutica solida quale una compressa o un sistema terapeutico più sofisticato e complesso, ma comunque allo stato solido.

Fra le forme farmaceutiche innovative complesse destinate alla somministrazione orale possono essere elencati i sistemi terapeutici definiti pompe osmotiche, usualmente indicate come sistemi OROS (brevetto U.S 4,160,020-79); che riguardano appunto un sistema in grado di rilasciare il farmaco a velocità costante nel tempo.

La ricerca di sistemi meno complessi e di più agevole ed economica realizzazione ha portato alla preparazione ed alla commercializzazione di sistemi matriciali di particolare geometria come quelli rivendicati nei brevetti U.S 5,422,123 e U.S. 5,738,874. Altri sistemi terapeutici progettati per una liberazione a velocità costante del principio attivo veicolato sono descritti nel volume: "Novel Drug Delivery" di Prescott e Nimmo (J. Wiley - New York 1989), nel volume "Controlled Release of

drugs: Polymers and Aggregate Systems" M. Rosoff Ed. (VCH Pub. New York 1989) e nel volume "Controlled release dosage form design" Cherng-ju Kim Ed. (Technomic - Lancaster 2000).

Soprattutto nel trattamento di malattie croniche, che nella maggior parte dei casi coinvolgono pazienti anziani, le forme farmaceutiche e le realizzazioni sopra descritte presentano l'indubbio vantaggio di consentire una drastica semplificazione degli schemi posologici con somministrazioni che, in molti casi, possono essere ridotti ad una volta al giorno, ottenendo inoltre una maggior osservanza (compliance) da parte del paziente della terapia prescritta.

La somministrazione di forme farmaceutiche a rilascio costante è particolarmente importante se il principio attivo esplica un efficace effetto terapeutico quando vengano raggiunti e mantenuti nel tempo livelli plasmatici definiti in un preciso "range"; al di sotto di tali valori il farmaco risulta inattivo, mentre a valori superiori si evidenziano manifestazioni ed effetti collaterali e/o fenomeni tossici che, in taluni casi possono risultare estremamente pericolosi.

Occorre però sottolineare che non sempre e non per tutte le patologie è necessario ed opportuno raggiungere e mantenere livelli plasmatici costanti di farmaco, infatti in determinate situazioni patologiche ed in alcune sintomatologie con manifestazioni morbose legate a ritmi cronobiologici è auspicabile disporre di forme farmaceutiche in grado di rilasciare il principio attivo ad impulsi successivi in modo da prevenire l'insorgenza dell'aggravarsi della manifestazione dolorosa o morbosa legata, come detto, a ritmi circadiani.



Studi hanno infatti evidenziato che molte funzioni del sistema cardiovascolare, respiratorio, renale ed epatico presentano importanti variazioni nell'arco della giornata; seguono ritmi circadiani anche le concentrazioni plasmatiche di molti ormoni come insulina, cortisolo, adrenalina, aldosterone, angiotensina ed altre sostanze quali glucosio, proteine plasmatiche ed enzimi.

Inoltre i sintomi e gli attacchi di alcune malattie non si manifestano in maniera occasionale durante la giornata. Ad esempio, gli attacchi di asma sono più frequenti durante la notte, l'infarto miocardico si manifesta con maggior probabilità nella tarda mattinata, gli attacchi di angina pectoris nelle prime ore del mattino, crisi acute di artrite si verificano con maggior frequenza alla mattina presto come pure i tremori tipici del morbo di Parkinson ed i sintomi delle malattie psichiche.

Con sintomatologie che presentano tale quadro appare evidente la necessità di disporre di forme farmaceutiche o di sistemi terapeutici in grado di liberare il principio attivo o differenti principi attivi in modo pulsante cioè di rilasciare dosi di farmaco/i differite nel tempo ad intervalli di tempo programmabili.

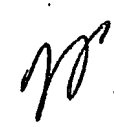
Un esempio di sistema a rilascio pulsante é quella riportata nel brevetto EP0274734 nel quale viene descritta una compressa a tre strati di cui due rivestiti da un involucro contenitore costituito da materiale polimerico impermeabile ed insolubile in acqua o solubile in ambiente alcalino. Nella descrizione brevettuale e negli esempi riportati a corredo del brevetto viene riportata la preparazione di una compressa a tre strati dei quali il primo ed il terzo veicolano il principio attivo, mentre lo strato intermedio



Handwritten signature or initials.

fra essi é costituito da materiale polimerico gelificabile. Caratterizza il sistema l'involucro che riveste il secondo ed il terzo strato e consentendo la liberazione immediata di una prima dose di farmaco, mentre la seconda quota viene rilasciata dopo un intervallo di tempo di circa 30'.

Il sistema descritto nel brevetto citato presenta però una drammatica limitazione nell'utilizzo, in quanto l'applicazione del rivestimento viene effettuata manualmente ed ogni compressa viene singolarmente sottoposta al procedimento di parziale rivestimento mediante procedure particolarmente lunghe, non facilmente standardizzabili e comunque non trasferibili su scala industriale. Analoghe limitazioni sulla fattibilità industriale sono presenti in altre realizzazioni descritte nel brevetto EP0788790 nel quale viene rivendicato un nucleo con rivestimento esterno parziale in cui detto nucleo é a tre strati dei quali lo strato superiore contiene una quota di sostanza attiva, lo strato intermedio é costituito da materiale polimerico con funzione di barriera ritardante e lo strato inferiore contiene la rimanente quota di sostanza attiva. Il rivestimento esterno é costituito da materiali polimerici applicati mediante compressione con un procedimento complesso e di non agevole applicabilità industriale. Un ulteriore miglioramento del sistema descritto nel brevetto EP0788790 é riportato nei brevetti US 5,487,901 e 5,650,169 nei quali viene descritta una compressa a tre strati completamente rivestita da un film di materiale polimerico impermeabile una parte del quale viene eliminato con un processo di abrasione: con l'abrasione del rivestimento viene anche abrasa ed eliminata una parte dello strato che contiene la sostanza attiva portando così ad un possibile



contenuto di sostanza attiva inferiore al limite minimo necessario per la terapia o comunque ad una perdita di sostanza attiva.

SOMMARIO

E' stato ora trovato un nuovo sistema terapeutico a rilascio programmato costituito da una compressa a tre strati completamente rivestita da un film insolubile in fluidi acquosi su cui sono state praticate mediante raggio laser delle incisioni che delimitano una o più superfici di forma e dimensioni predeterminate, rimovibili quando il sistema terapeutico entra in contatto con fluidi acquosi, lasciando libera la/le corrispondenti superfici della compressa. Con il sistema secondo la presente invenzione dopo il rilascio della prima quota, il tempo di latenza prima della liberazione della seconda quota di uguale o diverso principio attivo può essere programmato in un preciso intervallo di tempo, che va da 15 minuti a 6-10 ore.

E' particolarmente importante il fatto che il procedimento per la preparazione del suddetto sistema terapeutico utilizza tecnologie produttive di uso ampiamente consolidato e tali da permettere la regolare e standardizzata preparazione della forma farmaceutica a rilascio pulsante, in particolare la tecnologia laser.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

La presente domanda di brevetto si riferisce ad un sistema di rilascio comprendente una compressa o nucleo comprendente almeno tre strati tra loro sovrapposti, completamente rivestita con un film insolubile in fluidi acquosi. Di questi strati che costituiscono la compressa (nucleo):

- Il primo strato contiene una o più sostanze attive formulate in

modo tale da poter essere cedute rapidamente o in modo graduale;

- Il secondo strato, strato barriera, è formulato in modo da costituire una "barriera" al rilascio della sostanza attiva veicolata nel terzo strato. Tale strato barriera ha fondamentalmente il compito di rendere indipendente il rilascio del primo e del terzo strato. Inoltre esso è in grado di interagire lentamente (in un intervallo di tempo programmabile "in vitro") con il mezzo di dissoluzione (acquoso e/o caratterizzato da differenti valori di pH), proteggendo quindi per un periodo di tempo predeterminabile il terzo strato dal contatto con il mezzo di dissoluzione fino a quando detto mezzo di dissoluzione penetra attraverso l'apertura del rivestimento del primo strato;
- Il terzo strato contiene una o più sostanze attive, identiche o diverse rispetto a quelle contenute nel primo strato, formulate in modo tale da poter essere cedute rapidamente o lentamente sia se portate direttamente a contatto con il fluido acquoso, sia dopo l'avvenuta erosione dello strato barriera, che separa il terzo strato dal primo.

Nella realizzazione preferita la compressa si presenta come schematicamente riportato in Figura 1, cioè di forma bombata.

Il primo ed il terzo strato, che contengono le sostanze attive, possono essere di identica o differente composizione e spessore. Lo spessore dei due strati varierà in dipendenza della quantità di sostanze attive e degli altri componenti in essi veicolati.



La compressa sopra descritta che costituisce il nucleo del sistema di rilascio secondo la presente invenzione è completamente e uniformemente rivestita, per filmatura, in bassina o con altro procedimento industrialmente applicabile con opportuni rivestimenti che impediscono il rilascio del principio attivo. Preferibilmente, tali film di rivestimento sono insolubili e impermeabili ai liquidi acquosi in un intervallo di pH da 1.2 a 9.

Caratteristica fondamentale del sistema dell'invenzione è il fatto che il film insolubile che riveste la compressa (nucleo) viene inciso mediante un raggio laser di opportuna potenza ed intensità, applicato per un intervallo di tempo determinato dipendentemente dalle caratteristiche e dallo spessore del rivestimento. Il raggio laser crea, nel rivestimento, una o più incisioni che delimitano una superficie di forma geometrica e di area predeterminate con estrema precisione. E' possibile effettuare tale/tali incisioni con precisione in modo che venga intaccato solo il rivestimento insolubile senza che sia interessata la sottostante compressa. Il contatto del nuovo sistema di rilascio con l'acqua o con il fluido biologico determina l'infiltrazione del fluido attraverso l'incisione e quindi l'inizio della erosione o della lenta gelificazione dei costituenti del sistema matriciale del nucleo con conseguente sollevamento della parte di film interna all'incisione. La porzione di rivestimento insolubile delimitata dall'incisione si stacca permettendo l'interazione fra il mezzo di dissoluzione e il nucleo contenente le sostanze attive attraverso la superficie del nucleo rimasta scoperta. Il rivestimento, inoltre, rimanendo intatto fino al momento dell'utilizzo e venendo parzialmente rimosso solo



in vivo, protegge i principi attivi contenuti nella compressa dall'umidità e dall'ossidazione aumentandone la stabilità e conferisce alla compressa un'ottima resistenza meccanica.

In ogni caso, l'interazione con il mezzo di dissoluzione ed il rilascio del principio attivo contenuto nella compressa (nucleo) può avvenire soltanto attraverso il foro praticato nel rivestimento, ad una velocità che dipenderà dall'area esposta e quindi esattamente predeterminabile. Il sistema terapeutico di rilascio secondo la presente invenzione è estremamente flessibile e consente un rilascio pulsante di principi attivi secondo varie alternative che consentono di soddisfare le più diverse esigenze posologiche.

L'incisione può delimitare un'area di detto rivestimento di dimensioni comprese tra il 2 e il 50% e preferibilmente tra il 5 e il 30% dell'area totale del rivestimento stesso.

Secondo una prima alternativa la/le incisioni del rivestimento vengono praticate sulla faccia della compressa che si trova in corrispondenza del primo strato.

Quando il sistema viene utilizzato l'interazione del nucleo con il mezzo di dissoluzione e quindi il rilascio della sostanza attiva veicolata nel primo strato potrà avvenire soltanto attraverso la superficie priva di rivestimento. A contatto con acqua o con fluidi biologici la prima quota di farmaco comincia ad essere rilasciata attraverso il/i fori praticati nel rivestimento, ad una velocità che dipenderà dall'area esposta e quindi, nel caso che il/i fori siano circolari, dal diametro del/dei fori. Al termine della cessione programmata della prima quota, la presenza dello strato

barriera impedirà la cessione della seconda quota di farmaco finché la barriera stessa non sarà stata erosa o disgregata dal mezzo di dissoluzione. Saranno quindi le caratteristiche della barriera, ed in particolare il tempo necessario per la sua erosione o disgregazione, a determinare la durata dell'intervallo di tempo fra il rilascio della prima e della seconda quota di farmaco. Se il principio attivo è lo stesso nel primo e nel terzo strato si avrà il rilascio pulsante di un singolo farmaco con un intervallo di tempo tra la prima e la seconda erogazione esattamente programmabile.

La forma di realizzazione descritta è rappresentabile come schematicamente riportato in figura 2. e cioè una compressa o nucleo con una porzione della superficie corrispondente all'incisione del rivestimento in corrispondenza del primo strato immediatamente disponibile per il contatto con liquidi acquosi e quindi con il principio attivo contenuto in detto strato rapidamente cedibile, mentre tutta la rimanente porzione di compressa (corrispondente al secondo strato-barriera ed al terzo strato) risulta omogeneamente e regolarmente rivestita.

Secondo una terza alternativa è possibile avere differenti principi attivi nel primo e nel terzo strato e l'incisione dello strato di rivestimento insolubile praticata soltanto in corrispondenza del primo strato della compressa (nucleo). Con un sistema di questo tipo è possibile somministrare due diversi farmaci con un intervallo di tempo predeterminato e con un andamento di rilascio che potrà essere regolato con la composizione del primo e del terzo strato che contengono i due



diversi principi attivi e che può essere diversa.

Secondo una quarta alternativa è possibile avere differenti principi attivi nel primo e nel terzo strato ed incidere con il laser il film insolubile di rivestimento sia in corrispondenza del primo che del terzo strato. In tal caso è possibile somministrare contemporaneamente due principi attivi diversi con cinetiche di rilascio diverse che potranno essere regolate sia in funzione della composizione dello strato sia in funzione della forma e dimensione della/delle aperture praticate nel rivestimento mediante incisione laser (vedi Figura 3).

Secondo un'ulteriore forma di realizzazione della presente invenzione sulla compressa filmata e che presenta una o più incisioni viene applicato un secondo rivestimento polimerico gastroresistente ed enterosolubile.

Questo consente un ulteriore controllo del rilascio in quanto in ambiente gastrico la sostanza attiva veicolata nel sistema non viene ceduta ed il sistema si attiva solo a livello enterico, quando il rivestimento enterosolubile va incontro a solubilizzazione. Il rilascio del principio attivo veicolato inizia soltanto dopo tale solubilizzazione ed avverrà soltanto attraverso il/i fori praticati nel rivestimento di materiale polimerico impermeabile.

Questa configurazione della compressa consente che la sostanza attiva venga rilasciata soltanto a livello enterico e può essere utilizzata per ottenere il rilascio di farmaci sino alla porzione distale del tratto enterico, per un rilascio a livello del colon o del retto.

Schematicamente la composizione che costituisce il nucleo del sistema

di rilascio secondo l'invenzione può essere così descritta:

Primo strato

Qualora si desideri una rapida cessione delle sostanze attive in esso contenute, la composizione del primo strato comprende sostanze polimeriche in grado di favorire la disaggregazione di detto strato, facilitando in tal modo la dissoluzione e la rapida cessione dei principi attivi in esso veicolati. Ad esempio, dette sostanze polimeriche possono essere scelte dal gruppo comprendente polivinilpirrolidone reticolato, sodio amidoglicolato, carbossimetilcellulosa, suoi sali e derivati, sodio carbossimetilcellulosa reticolata, poliossietilene, carbossimetilamido, idrossipropilcellulosa e idrossi-propilmetilcellulosa a basso e medio peso molecolare, copolimero potassio metacrilato-divinilbenzene, polivinilalcoli, glucano, scleroglucano, mannano, amidi derivati degli amidi, cellulosa microcristallina e derivati cellulosici, beta ciclodestrina derivati della destrine in genere. Per quanto riguarda l'idrossipropilmetilcellulosa possono essere impiegati vari tipi con diverso peso molecolare (da 1.000 a 4.000.000) e con diverso grado di sostituzione. Questi tipi di idrossipropilmetilcellulosa presentano caratteristiche differenziate essendo prevalentemente erodibili o prevalentemente gelificabili, in funzione del grado di sostituzione (D.S.) presentato nella catena polimerica.

Anche per quanto riguarda il poliossietilene possono essere impiegati vari tipi con diverso peso molecolare (da 1.000 a 4.000.000) e con differenziate proprietà essendo prevalentemente erodibili o prevalentemente gelificabili, in funzione del peso molecolare della catena



A handwritten signature in black ink, located at the bottom right of the page.

polimerica.

Le sostanze polimeriche costituiscono da 1 a 90 % del peso dello strato, preferibilmente dal 5% al 60%.

Possono inoltre essere utilizzate le cosiddette miscele effervescenti, in grado cioè di produrre la rapida disgregazione della compressa o, nel caso specifico, dello strato quando venga a contatto con liquidi acquosi o con succo gastrico.

Fra queste sostanze possono essere comprese miscele costituite da acidi quali acido citrico, tartarico, fumarico e carbonati e bicarbonati di sodio e di altri metalli alcalini o alcalino terrosi, la glicocollo, sodio carbonato ed altri sali, farmaceuticamente accettabili, in grado di determinare la comparsa della "effervescenza" e la rapida disgregazione del compatto.

Possono inoltre trovare impiego altre sostanze coadiuvanti, scelte nel gruppo comprendente sostanze normalmente impiegate nella tecnica farmaceutica quali, ad esempio, diluenti, tamponanti, leganti, adsorbenti etc. ed in particolare amido, amido pregelatinizzato, calcio fosfato, mannitolo, lattosio, saccarosio, glucosio, xilitolo, sorbitolo, cellulosa microcristallina ed agenti leganti quali gelatina, polivinilpirrolidone, metilcellulosa, salda d'amido, etilcellulosa, gomma arabica, e gomma adragante.

Inoltre possono trovare impiego come coadiuvanti anche altri eccipienti di normale impiego nella tecnica farmaceutica quali magnesio stearato, calcio stearato, sodio fumarato, acido stearico, talco, silice colloidale, glicerile monostearato, polietilenglicoli di peso molecolare da 200 a

20.000, olio di ricino idrogenato, cere e gliceridi mono- bi- e tri-sostituiti.

Qualora si desideri invece una lenta cessione della sostanza attiva contenuta nel primo strato possono trovare impiego eccipienti in grado di rallentare l'idratazione e la disgregazione e/o di favorire la lenta erosione di detto strato, rallentando in tal modo la dissoluzione ed il rilascio della prima quota di sostanza attiva contenuta in detto strato. Negli esempi a corredo della presente domanda saranno meglio evidenziate le caratteristiche di detto strato.

Lo spessore del primo strato è compreso tra 0.5 e 5.0 mm.

Secondo strato (barriera)

Nel caso della configurazione del sistema come riportato nella figura 2, la formulazione dello strato "barriera", che costituisce l'elemento che consente di determinare l'intervallo di tempo necessario per la liberazione del principio attivo contenuto nel terzo strato, comprende sostanze polimeriche, preferibilmente in associazione con sostanze coadiuvanti e plasticizzanti.

Le sostanze polimeriche dello strato barriera possono essere scelte, ad esempio, nel gruppo comprendente idrossipropilmetilcellulosa a peso molecolare compreso fra 1.000 e 4.000.000, idrossipropilcellulosa a peso molecolare da 2.000 a 2.000.000, poliossietileni (PEO) a peso molecolare compreso fra 1000 e 10.000.000, carbossivinilpolimeri, polivinilalcoli con peso molecolare compreso tra 10000 e 1000000, poliammidi, polianidridi, polivinilpirrolidone, glucani, scleroglucani, mannani, xantani, carrogenani, galattomannani, gellani, poliamminoacidi, poli(metil vinil eteri/ anidride maleica),

carbossimetilcellulosa e derivati, etilcellulosa, metilcellulosa, derivati cellulosici in generale, acido alginico e suoi sali e derivati, amidi, derivati di amidi, α , β , γ ciclodestrine e copolimeri dei sopracitati polimeri.

Le sostanze polimeriche sono presenti in una percentuale dal 5 al 90% rispetto al peso totale di detto strato e preferibilmente dal 30% al 90%.

Le sostanze coadiuvanti possono essere scelte, ad esempio, nel gruppo comprendente glicerile monostearato e derivati trigliceridi semi-sintetici, gliceridi semi-sintetici, olio di ricino idrogenato, glicerilpalmitostearato, glicerile beenato, alcool cetilico, polivinilpirrolidone, etilcellulosa, metilcellulosa, sodio carbossimetilcellulosa, ed altre sostanze naturali o sintetiche ben note a tutti gli esperti del settore. Ad esempio vengono impiegati magnesio stearato, acido stearico, talco, sodio benzoato, acido borico, polietilenglicoli e silice colloidale.

Inoltre possono essere impiegate sostanze diluenti, leganti, lubrificanti, tamponanti, antiaderenti, glidanti ed altre sostanze in grado di conferire a detto strato le desiderate caratteristiche come sarà meglio precisato negli esempi riportati più avanti.

Potranno inoltre trovare impiego anche altre sostanze farmaceuticamente accettabili in grado di favorire la comprimibilità della miscela e/o di ottimizzare il processo di fabbricazione; tali sostanze hanno la funzione di conferire allo strato barriera la necessaria elasticità e di migliorarne le caratteristiche di adesione, di coesione e di resistenza.

Le sostanze coadiuvanti, in associazione con i materiali polimerici precedentemente riportati, sono in grado di meglio definire il periodo di

"tenuta" della barriera; potendo tale intervallo variare dai 15 minuti fino a 6-10 ore a seconda delle necessità terapeutiche richieste.

Lo strato barriera, come sopra riportato e come sarà meglio evidenziato negli esempi a corredo della presente invenzione, può essere costituito da polimeri prevalentemente erodibili e/o solubili in acqua ed in liquidi acquosi.

Quando invece, le esigenze terapeutiche richiedano che la seconda dose di farmaco o, comunque, che la sostanza attiva contenuta nel terzo strato debba essere ceduta lentamente ed in modo graduale, dopo un determinato periodo di tempo dalla cessione della prima quota, allora detto strato barriera sarà preferibilmente costituito da polimeri prevalentemente gelificabili. Così operando è possibile ottenere la rapida cessione della prima quota di farmaco e, dopo un definito intervallo di tempo, il rilascio della seconda quota che, avvenendo in maniera graduale e ad una velocità programmabile "in vitro", è in grado di garantire il mantenimento di livelli plasmatici efficaci di medicamento.

Analogamente, qualora il sistema dell'invenzione abbia una configurazione come riportato in figura 3, lo strato barriera può essere costituito prevalentemente da materiali polimerici idrofili e gelificabili, avendo in questo caso la barriera la funzione di separare il primo ed il terzo strato che contengono sostanze attive diverse e che potrebbero essere tra loro incompatibili.

Lo spessore di detto secondo strato (barriera) è compreso fra 0.5 e 5.0 mm.



Handwritten signature or initials.

Terzo strato

Il terzo strato può essere costituito da una formulazione identica o diversa da quella adottata nel primo strato. Inoltre, il terzo strato può contenere identico/i principi attivi oppure può veicolare differente/i principi attivi: in questo caso il sistema presenta una configurazione come riportato in figura 2.

Alternativamente, il terzo strato può veicolare uno o più principi attivi diversi da quelli veicolati dal primo strato, avendo il sistema una configurazione come riportato in figura 3. In questo caso, il/i principi attivi del terzo strato vengono rilasciati contemporaneamente al/ai principi attivi contenuti nel primo strato ad una velocità che dipenderà dalla composizione dello strato stesso.

Lo spessore di detto terzo strato è compreso fra 0.5 e 5.0 mm.

Rivestimento

La caratteristica fondamentale del sistema descritto è costituita dal fatto che tutta la compressa a tre strati viene completamente rivestita, secondo tecniche note (in bassina, in letto fluidizzato o con altri procedimenti), con uno strato (film-pellicola) di materiale polimerico che sia impermeabile all'acqua o a fluidi acquosi, almeno per un periodo di tempo tale da consentire sia il rilascio della prima quota di principio attivo sia la dissoluzione del secondo strato barriera prima della cessione della seconda quota di principio attivo.

Possono trovare impiego quali agenti filmogeni, ad esempio, etilcellulosa (a differenti pesi molecolari) e polimeri acrilici e metacrilici.



Secondo una forma di realizzazione della presente invenzione sulla compressa a tre strati filmata che presenta una o più incisioni sul rivestimento insolubile, come descritto più sopra, può essere applicato anche un secondo rivestimento polimerico gastroresistente ed enterosolubile. Tale rivestimento può essere costituito ad esempio di copolimeri acrilici e metacrilici, cellulosa aceto-ftalato, cellulosa acetopropionato, cellulosa trimellitato ed altri derivati naturali sintetici o semisintetici della cellulosa, della idrossipropilcellulosa, della idrossipropilmetilcellulosa, ad esempio idrossipropilmetilcellulosa acetato succinato.

Nell'operazione di filmatura delle compresse a tre strati possono trovare impiego coadiuvanti quali coloranti, opacizzanti e sostanze plasticizzanti quali trietilcitrate, dietilftalato, butile ftalato, dietilsebacato, poliossietilenglicoli di peso molecolare compreso fra 300 e 50.000.

Lo spessore del film di rivestimento può variare da 5 a 1000 micrometri ma preferibilmente fra 20 e 500 micrometri.

Il sistema rivendicato è caratterizzato dal fatto che il film di rivestimento insolubile presenta una o più incisioni delimitanti un'area di forma geometrica e dimensioni opportunamente calcolate.

L'incisione del film di rivestimento può essere effettuata su una sola faccia del sistema (come schematicamente riportato in figura 2) in modo da consentire, come già detto, il contatto del mezzo di dissoluzione "in vitro" o dei fluidi biologici "in vivo" solo con il primo strato contenente il primo medicamento.

Alternativamente, l'incisione del film di rivestimento può essere effettuata

su entrambe le facce del sistema (come schematicamente riportato in Figura 3) in modo da consentire il contatto con il mezzo di dissoluzione contemporaneamente dei principi attivi contenuti nel primo che nel terzo strato.

Per effettuare l'operazione di incisione del film di rivestimento viene utilizzato un raggio laser di opportuna potenza ed intensità applicato per un intervallo di tempo definito in base alle caratteristiche ed allo spessore di detto film, come sarà meglio precisato negli esempi a corredo di questa domanda di brevetto. Preferibilmente l'incisione del film di rivestimento viene praticata utilizzando un apparecchio laser a sorgente CO₂ avente una potenza di 20W.

Il raggio laser provoca nel film di rivestimento una precisa incisione delimitante un'area di forma geometrica (nel caso più semplice un cerchio) e di dimensioni predeterminate in funzione del flusso di farmaco che si vuole avere nell'unità di tempo.

Operando come sopra riportato si possono ottenere compresse filmate, rivestite in ogni parte della superficie ad eccezione di una o più porzioni, di superficie esattamente definita e misurabile, come schematicamente ma non limitatamente riportato a titolo puramente illustrativo ma non limitativo nelle figure 2 e 3. Ciò significa che tutta la superficie della compressa risulta impermeabile ai liquidi acquosi ad esclusione delle sole superfici prive di rivestimento. Infatti l'incisione del film di rivestimento consente la penetrazione nel nucleo del liquido di dissoluzione. Il contatto con il fluido acquoso o con i liquidi biologici consente l'attivazione del sistema e l'inizio del rilascio della o delle



sostanze attive veicolate nel sistema.

Fra le sostanze attive che possono trovare impiego nel sistema dell'invenzione possono essere annoverate tutte le sostanze attive in grado di esplicare la loro azione curativa e/o protettiva verso manifestazioni morbose che si manifestano secondo ritmi temporali ed in particolare circadiani, ad esempio: antiinfiammatori non steroidei (NSAID) quali diclofenac sodico, indometacina, ibuprofene, ketoprofene, diflunisal, piroxicam, naproxene, flurbiprofene, tolmetin sodico, paracetamolo, antiinfiammatori steroidei o sostanze induttrici del sonno e tranquillanti come diazepam, nitrazepam, flurazepam, oxazepam, clordiazepossido, medazepam, lorazepam, principi attivi per il controllo dell'ipertensione come amlodipina, captopril, clonidina, diltiazem, enalapril, felodipina, katanserina, lisinopril, metildopa, nifedipina, nitrendipina, nicardipina, prazosin, ramipril, beta bloccanti quali atenololo, metoprololo, pindololo, propanololo, timololo, diuretici quali amiloride, clortalidone, frusemide, idroclorotiazide, indapamide, spironolattone, farmaci antiparkinson quali amantidina, bromocriptina, levodopa, farmaci antiistaminici quali clorfeniramina, tripelennamina, terfenadina, antiasmatici quali ketotifene, nedocromil, antibiotici soli ed in associazione oppure chemioterapici.

Le compresse che costituiscono il nucleo del sistema descritto nella presente domanda di brevetto possono essere prodotte, partendo da miscele di polveri e/o da granulati, utilizzando le tecnologie produttive attualmente in uso e quindi con processo di produzione immediatamente trasferibile sul piano industriale.



A handwritten signature in dark ink, consisting of stylized, overlapping loops.

Ad esempio, possono essere prodotte utilizzando macchine compresse rotative in grado di produrre compresse "multi-strato" quali ad esempio Elisabeth Hata, Korsch o Manesty Layer-press. Normalmente la pressione di esercizio varia da 1000 a 5000 kg, ottenendo secondo le procedure che saranno meglio dettagliate negli esempi, compresse a tre strati di forma sferoidale, ovoidale e, comunque, senza spigoli vivi, tali da consentire a dette forme farmaceutiche di essere sottoposte al successivo processo di filmatura utilizzando tecnologie note quali il rivestimento in bassina o in letto fluidizzato secondo le procedure note.

I seguenti esempi sono riportati a scopo illustrativo ma non limitativo della presente invenzione.

Esempio 1: Preparazione di una serie di (5.000) compresse a tre strati come riportato nella fig.2, contenenti quale principio attivo nel primo e nel terzo strato diltiazem (due quote da 60 mg ciascuna) ed uno strato barriera intermedio.

1.a Preparazione del granulato contenente il principio attivo

Diltiazem (Profarmaco -Milano)	60.0 mg
Amido di mais (grado USP, C Erba, Milano, I).....	30.0 mg
Lattosio (grado USP, C Erba, Milano, I).....	40.0 mg
Metilcellulosa (Methocel A4- Colorcon - U.K)	0.2 mg
Polivinilpirrolidone reticolato(Polyplasdone® ISP-Wayne, NY, USA)....	10.0 mg
Sodio carbossimetilamido (Explotab - E. Mendell USA)	10.0 mg
Magnesio stearato (C Erba, Milano, I)	1.0 mg
Silice colloidale (Syloid 244, Grace GmbH,Worms, D	0.5 mg

Totale..... 151.7 mg

Le previste quantità di diltiazem vengono miscelate, in opportuno mescolatore, con il lattosio e l'amido di mais; la miscela omogenea ottenuta viene bagnata con una soluzione acquosa di metilcellulosa

all'1.3% in acqua. La massa uniformemente umida viene forzata su griglia da 25 mesh (pari a 710 micron) ottenendo un granulato che viene essiccato in stufa a circolazione d'aria calda sino a peso costante. Il granulato essiccato, ricalibrato sulla stessa griglia, viene addizionato dei disgreganti, del magnesio stearato e dalla silice colloidale. La massa viene miscelata in mescolatore a V per 30'.

Il granulato così ottenuto viene utilizzato per la preparazione del primo e del terzo strato, come sarà dettagliatamente descritto al successivo punto 1.c.

1.b - Preparazione del granulato per la produzione dello strato barriera

Il granulato presenta la seguente composizione percentuale:

Idrossipropilmetilcellulosa (Methocel E5 Colorcon -U.K.)	75.5 %
Olio di ricino idrogenato (Cutina HR - Henkel -D)	18.8 %
Polivinilpirrolidone (Povidone® ISP-Wayne, NY, USA).....	2.8 %
Lacca blu (Colorcon -U.K).....	0.1 %
Magnesio stearato (C Erba, Milano, I)	1.9 %
Silice colloidale (Syloid 244, Grace GmbH,Worms, D	0.9 %
Totale.....	100 %

Le previste quantità di idrossipropilmetilcellulosa e di olio di ricino idrogenato vengono miscelate, in opportuno mescolatore, con la lacca di colore blu; la miscela omogenea ottenuta, debolmente colorata in blu, viene bagnata con una soluzione idroalcolica di polivinilpirrolidone al 10%. La massa uniformemente umida viene forzata su griglia da 25 mesh (pari a 710 micron) ottenendo un granulato che viene essiccato in stufa a circolazione d'aria calda sino a peso costante. Il granulato essiccato, ricalibrato sulla stessa griglia, viene addizionato del magnesio

stearato e dalla silice colloidale. La massa viene miscelata in mescolatore a V per 30'.

Il granulato così ottenuto viene utilizzato per la preparazione del secondo strato, come sarà dettagliatamente descritto al successivo punto 1.c.

1.c - Preparazione dei sistemi a tre strati (per compressione).

I granulati ottenuti secondo quanto precedentemente riportato e secondo schemi ben noti a tutti gli esperti del settore, vengono caricati nelle tre tramogge di carico di una comprimitrice rotativa idonea a produrre compresse a tre strati (es. Manesty Layer-Press, Liverpool, UK). In particolare nella prima e terza tramoggia viene caricato il granulato descritto al punto 1.a; mentre nella seconda tramoggia viene caricato il granulato secondo quanto descritto al precedente punto 1.b.

La macchina comprimitrice é equipaggiata con punzoni circolari bombati di 10.0 mm di diametro e raggio di curvatura di 12 mm; potendo così ottenere compresse circolari bombate.

La macchina è regolata in modo da produrre sistemi a tre strati sovrapposti costituiti rispettivamente da 151.7 mg di granulato contenente il principio attivo (pari a 60 mg di diltiazem) 150.0 mg del granulato preparato nello stadio 1.b (tale quantità essendo necessaria per ottenere uno strato dello spessore di 1.5 mm circa) ed una seconda quota di 151.7 mg del granulato contenente il principio attivo.

Operando come precedentemente descritto, si ottengono compresse a tre strati del peso medio di 453.4 mg contenenti due distinte quote da 60 mg di principio attivo.

1.d - Rivestimento per filmatura.

Le compresse così ottenute vengono sottoposte a filmatura in bassina utilizzando una dispersione rivestente acquosa la cui composizione percentuale p/p viene di seguito riportata.

Copolimero dell'acido acrilico e metacrilico (Eudragit L 30 D - Rohm - Pharma -D).....	17.5 %
Talco(C. Erba, Milano, I)	5.3 %
Trietilcitrato (C. Erba, Milano, I).....	1.7 %
Titanio biossido (C. Erba, Milano, I)	5.3 %
Acqua	70.2 %

Totale 100 %

L'operazione di filmatura viene effettuata in bassina tradizionale in acciaio inox di 30 cm di diametro; la soluzione del materiale polimerico rivestente viene spruzzata con un sistema tradizionale a getto d'aria (tipo Asturo Mec con ugello da 1.0 mm). L'operazione di filmatura viene condotta sino all'applicazione di un film continuo, omogeneo e regolare di rivestimento per ogni compressa dello spessore di circa 100 micrometri.



Si ottengono, operando nel modo descritto, compresse a tre strati completamente rivestite, come evidenziato nella figura 1.

1.e - Incisione della filmatura (con incisione circolare di 5.0 mm di diametro delimitante una superficie del rivestimento di 19.6 mm²).

Le compresse filmate vengono poste in un opportuno vibratore-distributore che provvede ad orientare le compresse ed a distribuirle singolarmente su appositi alloggiamenti di precisione con dimensioni calibrate. Un sistema trasportatore consente di portare le singole compresse posizionate sul piano di massima stabilità sotto il sistema di ablazione costituito da una sorgente di raggio laser a CO₂ della potenza

Handwritten signature

di 20W che effettua l'asportazione di una parte di filmatura. In particolare sulla faccia superiore della compressa filmata viene effettuata una incisione circolare di 5.0 mm di diametro

L'incisione viene praticata in un tempo di circa 100 millisecondi, applicazione necessaria e sufficiente per perforare il film di rivestimento dello spessore di circa 100 micrometri.

Operando come sopra riportato si ottengono compresse filmate, rivestite in ogni parte della superficie, ad eccezione della superficie incisa dal raggio laser come riportato nella figura 2. Ciò significa che tutta la superficie rivestita della compressa risulta impermeabile a liquidi acquosi ad esclusione della superficie incisa.

1.f - Test di dissoluzione

Per valutare le caratteristiche di cessione dei sistemi finiti, riportati nell'esempio 1.e (incisione circolare del film da 5.0 mm di diametro) viene utilizzata l'apparecchiatura 2, paddle (descritta in USP XXII) operando a 100 r.p.m. ed utilizzando quale fluido di dissoluzione acido cloridrico 0.1N a 37°C. La cessione del principio attivo viene seguita mediante determinazione spettrofotometrica U.V. a 236 nm utilizzando un sistema automatico di campionamento e lettura (Spectracomp 602 della Advanced Products- Milano)

I risultati delle prove effettuate sono riportati in tabella 1°

TABELLA I° -

Tempo (min)	% rilasciata
15	30.2
30	48.7
60	50.8
120	51.0
240	51.3
360	51.5
480	52.8
600	98.7
720	100.9

E' possibile evidenziare che dai sistemi preparati si ottiene una rapida cessione della prima quota (50% della dose totale contenuta nel sistema) in 30-60 minuti, seguita da un intervallo di circa 9 ore durante il quale non viene rilasciato farmaco e dalla cessione della seconda quota di principio attivo dopo circa 10 ore dall'inizio del test di dissoluzione. Tale comportamento risponde pienamente agli obiettivi della presente invenzione.

Esempio 2: Preparazione di una serie di (5.000) compresse filmate a tre strati come riportato nella fig.2, contenenti quale principio attivo nel primo e nel terzo strato diltiazem (due quote da 60 mg ciascuna) e uno strato barriera intermedio.

La preparazione delle compresse filmate viene effettuata con il procedimento descritto nell'esempio 1 sino al punto 1.d. La peculiarità dell'esempio 2 consiste nella diversa dimensione della superficie di rivestimento delimitata dall'incisione.

2.e - Incisione della filmatura (con incisione circolare di 7.0 mm di diametro delimitante una superficie del rivestimento di 38.5 mm²)

Le compresse filmate vengono poste in un opportuno vibratore-distributore che provvede ad orientare le compresse ed a distribuirle singolarmente su appositi alloggiamenti di precisione con dimensioni calibrate. Un sistema trasportatore consente di portare le singole compresse posizionate sul piano di massima stabilità sotto il sistema di abrasione costituito da una sorgente di raggio laser a CO₂ della potenza di 20W che effettua l'asportazione di una parte di filmatura. In particolare sulla faccia superiore della compressa filmata viene effettuata una incisione circolare di 7.0 mm di diametro

L'incisione viene praticata in un tempo di circa 100 millisecondi, applicazione necessaria e sufficiente per perforare il film di rivestimento dello spessore di circa 100 micrometri.

Operando come sopra riportato si ottengono compresse filmate, rivestite in ogni parte della superficie, ad eccezione della superficie incisa dal raggio laser come riportato nella figura 2. Ciò significa che tutta la superficie rivestita della compressa risulta impermeabile a liquidi acquosi ad esclusione della superficie incisa.

2.f - Test di dissoluzione.

Per valutare le caratteristiche di cessione dei sistemi finiti, riportati nell'esempio 2.e (con abrasione circolare di 7.0 mm di diametro) viene utilizzata l'apparecchiatura 2, paddle (descritta in USP XXII) operando a 100 r.p.m. ed utilizzando quale fluido di dissoluzione acido cloridrico 0.1N a 37°C. La cessione del principio attivo viene seguita mediante

determinazione spettrofotometrica U.V. a 236 nm utilizzando un sistema automatico di campionamento e lettura (Spectracomp 602 della Advanced Products, Milano).

I risultati delle prove effettuate sono riportati in tabella II°.

TABELLA II° -

Tempo (min)	% rilasciata
15	39.6
30	51.1
60	52.0
120	52.6
240	53.3
360	68.5
420	95.8
480	101.3

E' possibile evidenziare che dai sistemi preparati si ottiene una rapida cessione della prima quota (50% della dose totale contenuta nel sistema) in 15-30 minuti, seguita da un intervallo di circa 5-6 ore durante il quale non viene rilasciato farmaco e dalla cessione della seconda quota di principio attivo dopo circa 6-7 ore dall'inizio del test di dissoluzione. Tale comportamento risponde pienamente agli obiettivi della presente invenzione.

Esempio 3: Preparazione di una serie di (5.000) compresse filmate a tre strati come riportato nella fig.2, contenenti quale principio attivo nel primo e nel terzo strato diltiazem (due quote da 60 mg ciascuna) e uno strato barriera intermedio.

La preparazione delle compresse filmate viene effettuata con il procedimento descritto nell'esempio 1 sino al punto 1.d. La peculiarità



Handwritten signature or initials.

dell'esempio 3 consiste nella diversa dimensione della superficie di rivestimento delimitata dall'incisione.

3.e - Incisione della filmatura (con incisione circolare di 9.0 mm di diametro delimitante 63.6 mm^2 di superficie)

Le compresse filmate vengono poste in un opportuno vibratore-distributore che provvede ad orientare le compresse ed a distribuirle singolarmente su appositi alloggiamenti di precisione con dimensioni calibrate. Un sistema trasportatore consente di portare le singole compresse posizionate sul piano di massima stabilità sotto il sistema di abrasione costituito da una sorgente di raggio laser a CO₂ della potenza di 20W che effettua l'asportazione di una parte di filmatura. In particolare sulla faccia superiore della compressa filmata viene effettuata una incisione circolare di 9 mm di diametro pari a 63.6 mm^2 di superficie.

L'incisione viene praticata in un tempo di circa 100 millisecondi, applicazione necessaria e sufficiente per perforare il film di rivestimento dello spessore di circa 100 micrometri.

Operando come sopra riportato si ottengono compresse filmate, rivestite in ogni parte della superficie, ad eccezione della superficie incisa come riportato nella figura 2. Ciò significa che tutta la superficie rivestita della compressa risulta impermeabile a liquidi acquosi ad esclusione della superficie incisa.

3.f - Test di dissoluzione.

Per valutare le caratteristiche di cessione dei sistemi finiti, riportati nell'esempio 3.e (con incisione circolare di 9.0 mm di diametro) viene utilizzata l'apparecchiatura 2, paddle (descritta in USP XXII) operando a

100 r.p.m. ed utilizzando quale fluido di dissoluzione acido cloridrico 0.1N a 37°C. La cessione del principio attivo viene seguita mediante determinazione spettrofotometrica U.V. a 236 nm utilizzando un sistema automatico di campionamento e lettura (Spectracomp 602 della Advanced Products, Milano).

I risultati delle prove effettuate sono riportati in tabella III°

TABELLA III°

Tempo (min)	% rilasciata
5	23.0
15	40.6
30	50.9
120	51.2
180	72.7
240	97.0
300	99.8

E' possibile evidenziare che dai sistemi preparati si ottiene una rapida cessione della prima quota (50% della dose totale contenuta nel sistema) in 15-30 minuti, seguito da un intervallo di circa 2.5-3 ore durante il quale non viene rilasciato farmaco e dalla cessione della seconda quota di principio attivo dopo circa 4 ore dall'inizio del test di dissoluzione. Tale comportamento risponde pienamente agli obiettivi della presente invenzione.

Esempio 4: Preparazione di una serie di (5.000) compresse a tre strati come riportato nella fig.2, contenenti quale principio attivo nel primo e nel terzo strato diltiazem (la prima quota del 50% e la seconda del 50%) ed uno strato barriera intermedio.

Lo strato barriera differisce rispetto agli esempi precedenti in quanto viene utilizzata idrossipropilmetilcellulosa (MethocelE3) a minor peso molecolare e viscosità.

4.a - Preparazione del granulato contenente il principio attivo

Diltiazem (Profarmaco -Milano)	60.0 mg
Amido di mais (grado USP, C Erba, Milano, I).....	30.0 mg
Lattosio (grado USP, C Erba, Milano, I).....	40.0 mg
Metilcellulosa (Methocel A4- Colorcon - U.K)	0.2 mg
Polivinilpirrolidone reticolato (Polyplasdone® ISP-Wayne, NY, USA)...	10.0 mg
Sodio carbossimetilamido (Explotab - E. Mendell USA)	10.0 mg
Magnesio stearato (C Erba, Milano, I).....	1.0 mg
Silice colloidale (Syloid 244, Grace GmbH,Worms, D	0.5 mg

Totale 151.7 mg

Le previste quantità di diltiazem vengono miscelate, in opportuno mescolatore, con il lattosio e l'amido di mais; la miscela omogenea ottenuta viene bagnata con una soluzione acquosa di metilcellulosa all'1.3% in acqua. La massa uniformemente umida viene forzata su griglia da 25 mesh (pari a 710 micron) ottenendo un granulato che viene essiccato in stufa a circolazione d'aria calda sino a peso costante. Il granulato essiccato, ricalibrato sulla stessa griglia, viene addizionato dei disgreganti, del magnesio stearato e dalla silice colloidale. La massa viene miscelata in mescolatore a V per 30'.

Il granulato così ottenuto viene utilizzato per la preparazione del primo e del terzo strato, come sarà dettagliatamente descritto al successivo punto 4.c.

4.b - Preparazione del granulato per la produzione del secondo strato (strato barriera)



Il granulato presenta la seguente composizione percentuale:

Idrossipropilmetilcellulosa (Methocel E3 Colorcon -U.K.)	76.5 %
Olio di ricino idrogenato (Cutina HR - Henkel -D)	19.0 %
Polivinilpirrolidone (Povidone® ISP-Wayne, NY, USA).....	2.9 %
Lacca verde (Alluminio ossido)	0.1 %
Acido stearico (C Erba, Milano, I)	1.5 %

Totale 100.0 %

Le previste quantità di idrossipropilmetilcellulosa e di olio di ricino idrogenato vengono miscelate, in opportuno mescolatore, con la lacca di colore verde; la miscela omogenea ottenuta, debolmente colorata in verde, viene bagnata con una soluzione idroalcoolica di polivinilpirrolidone al 10%. La massa uniformemente umida viene forzata su griglia da 25 mesh (pari a 710 micron) ottenendo un granulato che viene essiccato in stufa a circolazione d'aria calda sino a peso costante.

Il granulato essiccato, ricalibrato sulla stessa griglia, viene addizionato dell'acido stearico. La massa viene miscelata in mescolatore a V per 30'.

Il granulato così ottenuto viene utilizzato per la preparazione del secondo strato, come sarà dettagliatamente descritto al successivo punto 4.c.

4.c - Preparazione dei sistemi a tre strati (per compressione).

I granulati ottenuti secondo quanto precedentemente riportato e secondo schemi ben noti a tutti gli esperti del settore, vengono caricati nelle tre tramogge di carico di una comprimitrice rotativa idonea a produrre compresse a tre strati (es. Manesty Layer-Press, Liverpool, UK). In particolare nella prima e terza tramoggia viene caricato il granulato descritto al punto 4.a; mentre nella seconda tramoggia viene caricato il granulato secondo quanto descritto al precedente punto 4.b.



Handwritten signature

La macchina comprimitrice é equipaggiata con punzoni circolari bombati di 10.0 mm di diametro e raggio di curvatura di 12 mm, potendo così ottenere compresse circolari bombate.

La macchina è regolata in modo da produrre sistemi a tre strati costituiti rispettivamente da 151.7 mg del granulato contenente il principio attivo (pari a 60 mg di diltiazem), 50.0 mg del granulato preparato nello stadio 4.b (tale quantità essendo necessaria per ottenere uno strato barriera dello spessore di 1.5 mm circa) e da 151.7 mg del granulato contenente il principio attivo (pari a 60 mg di diltiazem).

Operando come precedentemente descritto, si ottengono compresse a tre strati del peso medio di 453.4 mg contenenti due distinte quote di principio attivo da 60 mg ciascuna.

4.d - Rivestimento per filmatura.

Le compresse così ottenute vengono sottoposte a filmatura in bassina utilizzando una dispersione acquosa rivestente la cui composizione percentuale p/p viene di seguito riportata.

Dispersione di etilcellulosa	
(Surelease clear Colorcon U.K.).....	60.0 %
Acqua	40.0 %
<hr/>	
Totale	100.0 %

L'operazione di filmatura viene effettuata in bassina tradizionale in acciaio inox di 30 cm di diametro; la dispersione del materiale polimerico rivestente é costituita da etilcellulosa e contiene quale agente plasticizzante dietilsebacato e come stabilizzante acido oleico; la dispersione, diluita con acqua prima dell'impiego, viene spruzzata con un sistema tradizionale a getto d'aria (tipo Asturo Mec con ugello da 1.0



mm). L'operazione di filmatura viene condotta sino all'applicazione di un film continuo, omogeneo e regolare di rivestimento per ogni compressa.

Si ottengono, operando nel modo descritto compresse a tre strati completamente rivestite, come evidenziato nella figura 1.

4.e - Incisione della filmatura (con incisione circolare di 7.0 mm di diametro delimitante una superficie di 38.5 mm²)

Le compresse filmate vengono poste in un opportuno vibratore-distributore che provvede ad orientare le compresse ed a distribuirle singolarmente su appositi alloggiamenti di precisione con dimensioni calibrate. Un sistema trasportatore consente di portare le singole compresse posizionate sul piano di massima stabilità sotto il sistema di abrasione costituito da una sorgente di raggio laser a CO₂ della potenza di 20W che effettua l'asportazione di una parte di filmatura. In particolare sulla faccia superiore della compressa filmata viene effettuata una incisione circolare di 7.0 mm di diametro.

L'incisione viene praticata in un tempo di circa 100 millisecondi, applicazione necessaria e sufficiente per perforare il film di rivestimento dello spessore di circa 100 micrometri.

Operando come sopra riportato si ottengono compresse filmate, rivestite in ogni parte della superficie, ad eccezione della superficie incisa come riportato nella figura 2. Ciò significa che tutta la superficie rivestita della compressa risulta impermeabile a liquidi acquosi ad esclusione della superficie incisa.

4.f - Test di dissoluzione.

Per valutare le caratteristiche di cessione dei sistemi finiti, riportati in 4.e (incisione circolare di 7.0 mm di diametro) viene utilizzata l'apparecchiatura 2, paddle (descritta in USP XXII) operando a 100 r.p.m. ed utilizzando quale fluido di dissoluzione acido cloridrico 0.1N a 37°C. La cessione del principio attivo viene seguita mediante determinazione spettrofotometrica U.V. a 236 nm utilizzando un sistema automatico di campionamento e lettura (Spectracomp 602 della Advanced Products- Milano)

I risultati delle prove effettuate sono riportati in tabella IV°

TABELLA IV° -

Tempo (min)	% rilasciata
15	21.4
30	48.3
60	51.1
120	51.8
180	52.0
210	75.8
240	97.3
300	101.9

E' possibile evidenziare che dai sistemi preparati si ottiene una rapida cessione della prima quota (50% della dose totale contenuta nel sistema) in 15-30 minuti, seguita da un intervallo di circa 2.5 ore durante il quale non viene rilasciato farmaco e dalla successiva cessione della seconda quota di principio attivo dopo circa 4 ore dall'inizio del test di dissoluzione. Tale comportamento risponde pienamente agli obiettivi della presente invenzione.

Esempio 5: Preparazione di una serie di (5.000) compresse a tre strati come riportato nella fig. 3, comprendenti quale principio attivo



nel primo strato 50 mg di idroclorotiazide, nel terzo strato 80 mg di propranololo ed uno strato barriera.

5.a - Preparazione del granulato contenente 50 mg di idroclorotiazide

Idroclorotiazide (Profarmaco -Milano).....	50.0 mg
Idrossipropilmetilcellulosa (Methocel E 15LV - Colorcon)	40.0 mg
Lattosio (grado USP, C Erba, Milano, I).....	40.0 mg
Metilcellulosa (Methocel A4- Colorcon - U.K)	0.4 mg
Magnesio stearato (C Erba, Milano, I)	1.0 mg
Silice colloidale (Syloid 244, Grace GmbH, Worms, D)	0.5 mg

Totale 131.9 mg.

Le previste quantità di idroclorotiazide vengono miscelate, in opportuno mescolatore, con idrossipropilmetilcellulosa e lattosio; la miscela omogenea ottenuta viene bagnata con una soluzione acquosa di metilcellulosa all'1.3% in acqua. La massa uniformemente umida viene forzata su griglia da 25 mesh (pari a 710 micron) ottenendo un granulato che viene essiccato in stufa a circolazione d'aria calda sino a peso costante. Il granulato essiccato, ricalibrato sulla stessa griglia, viene addizionato del magnesio stearato e della silice colloidale. La massa viene miscelata in mescolatore a V per 30'.

Il granulato così ottenuto viene utilizzato per la preparazione del primo strato, come sarà dettagliatamente descritto al successivo punto 1.c.



Handwritten signature or initials.

5.b - Preparazione del granulato contenente 80 mg di
propranololo

Propranololo (Sigma -Milano)	80.0 mg
Idrossipropilmetilcellulosa (Methocel E 50 LV - Colorcon)	50.0 mg
Lattosio (grado USP, C Erba, Milano, I)	50.0 mg
Lacca blu (Colorcon - U.K)	1.0 mg
Metilcellulosa (Methocel A4- Colorcon - U.K)	0.4 mg
Magnesio stearato (C Erba, Milano, I)	1.0 mg
Silice colloidale (Syloid 244, Grace GmbH, Worms, D)	0.5 mg

Totale 182.9 mg

Le previste quantità di propranololo vengono miscelate, in opportuno mescolatore, con idrossipropilmetilcellulosa e lattosio e lacca blu; la miscela omogenea ottenuta, leggermente colorata in verde, viene bagnata con una soluzione acquosa di metilcellulosa all'1.3% in acqua. La massa uniformemente umida viene forzata su griglia da 25 mesh (pari a 710 micron) ottenendo un granulato che viene essiccato in stufa a circolazione d'aria calda sino a peso costante. Il granulato essiccato, ricalibrato sulla stessa griglia, viene addizionato del magnesio stearato e dalla silice colloidale. La massa viene miscelata in mescolatore a V per 30'.

Il granulato così ottenuto viene utilizzato per la preparazione del terzo strato, come sarà dettagliatamente descritto al successivo punto 5.d.



5.c - Preparazione del granulato per la produzione del secondo strato (strato barriera)

Il granulato presenta la seguente composizione percentuale:

Idrossipropilmetilcellulosa (Methocel E 50 LV - Colorcon -U.K.).....	76.5 %
Olio di ricino idrogenato (Cutina HR - Henkel -D)	19.0 %
Polivinilpirrolidone (Povidone® ISP-Wayne, NY, USA).....	2.9 %
Lacca arancio (Colorcon - U.K.).....	0.1 %
Acido stearico (C Erba, Milano, I)	1.5 %

Totale 100.0 %

Le previste quantità di idrossipropilmetilcellulosa e di olio di ricino idrogenato vengono miscelate, in opportuno mescolatore, con la lacca di colore arancio; la miscela omogenea ottenuta, debolmente colorata, viene bagnata con una soluzione idroalcolica di polivinilpirrolidone al 10%. La massa uniformemente umida viene forzata su griglia da 25 mesh (pari a 710 micron) ottenendo un granulato che viene essiccato in stufa a circolazione d'aria calda sino a peso costante. Il granulato essiccato, ricalibrato sulla stessa griglia, viene addizionato dell'acido stearico. La massa viene miscelata in mescolatore a V per 30'.

Il granulato così ottenuto viene utilizzato per la preparazione del secondo strato, come sarà dettagliatamente descritto al successivo punto 5.d.

5.d - Preparazione dei sistemi a tre strati (per compressione).

I granulati ottenuti secondo quanto precedentemente riportato e secondo schemi ben noti a tutti gli esperti del settore, vengono caricati nelle tre tramogge di carico di una comprimitrice rotativa idonea a produrre compresse a tre strati (es. Manesty Layer-Press,

Liverpool, UK). In particolare nella prima e terza tramoggia viene caricato il granulato contenente la idroclorotiazide, descritto al punto 5.a; mentre nella seconda tramoggia viene caricato il granulato costituente la barriera intermedia, descritto al precedente punto 5.c e nella terza tramoggia viene caricato il granulato contenente il propranololo, descritto al punto 5.b.

La macchina comprimitrice é equipaggiata con punzoni circolari bombati di 10.0 mm di diametro e raggio di curvatura = 12 mm, potendo così ottenere compresse circolari bombate.

La macchina è regolata in modo da produrre sistemi a tre strati, costituiti rispettivamente da 131.9 mg del granulato contenente 50 mg di idroclorotiazide, 150.0 mg del granulato preparato nell'esempio 5.c (tale quantità essendo necessaria per ottenere uno spessore di 1.5 mm circa) e 182.9 mg del granulato contenente 80 mg di propranololo.

Operando come precedentemente descritto, si ottengono compresse a tre strati del peso medio di 464.8 mg contenenti 50 mg di idroclorotiazide ed 80 mg di propranololo.

5.e - Rivestimento per filmatura.

Le compresse così ottenute vengono sottoposte a filmatura in bassina utilizzando una soluzione etanolica di etilcellulosa impiegando dietilftalato come plasticizzante.

L'operazione di filmatura viene effettuata in bassina tradizionale in acciaio inox di 30 cm di diametro; la soluzione del materiale polimerico rivestente viene spruzzata con un sistema tradizionale a

getto d'aria (tipo Asturo Mec con ugello da 1.0 mm). L'operazione di filmatura viene condotta sino all'applicazione di un film continuo, omogeneo e regolare di rivestimento per ogni compressa.

Si ottengono, operando nel modo descritto compresse a tre strati completamente rivestite, come evidenziato nella figura 1.

5.f- Incisione della filmatura (con incisione circolare di 5.0 mm di diametro pari a 19.6 mm²) su entrambe le facce della compressa.

Le compresse filmate vengono poste in un opportuno vibratore-distributore che provvede ad orientare le compresse ed a distribuirle singolarmente su appositi alloggiamenti di precisione con dimensioni calibrate. Un sistema trasportatore consente di portare le singole compresse posizionate sul piano di massima stabilità sotto il sistema di abrasione costituito da una sorgente di raggio laser a CO₂ della potenza di 20W che effettua l'asportazione di una parte di filmatura. In particolare su entrambe le facce della compressa filmata viene effettuata una incisione circolare di 5.0 mm di diametro pari a 19.6 mm².

L'incisione viene praticata in un tempo di circa 100 millisecondi, applicazione necessaria e sufficiente per perforare il film di rivestimento dello spessore di circa 100 micron.

Operando come sopra riportato si ottengono compresse filmate, rivestite in ogni parte della superficie, ad eccezione delle superficie incisa come riportato nella figura 3. Ciò significa che tutta la superficie rivestita della compressa risulta impermeabile a liquidi acquosi ad esclusione delle superfici da cui il film viene rimosso.



A handwritten signature in dark ink, consisting of a stylized 'R' followed by a flourish.

5.g- Test di dissoluzione. (Su compresse filmate con incisione circolare di 5.0 mm di diametro)

Per valutare le caratteristiche di cessione dei sistemi finiti, riportati in 5.f viene utilizzata l'apparecchiatura 2, paddle (descritta in USP XXII) operando a 100 r.p.m. ed utilizzando quale fluido di dissoluzione acqua distillata a 37°C. La cessione del principio attivo viene seguita mediante determinazione spettrofotometrica U.V. a 270 nm per l'idroclorotiazide e a 290 nm per il propranololo, utilizzando un sistema automatico di campionamento e lettura (Spectracomp 602 della Advanced Products- Milano)

I risultati delle prove effettuate sono riportati in tabella V°

TABELLA V° -

Tempo (min)	% rilasciata	% rilasciata
	Idroclorotiazide	propranololo
0	0	0
120	10.9	12.3
240	23.2	25.1
360	37.3	38.4
720	62.0	68.2
960	72.4	82.5
1200	81.2	92.7
1440	88.8	96.9

E' possibile evidenziare che dai sistemi preparati si ottiene una cessione dell'idroclorotiazide e del propranololo in circa 24 ore con una cinetica pressochè lineare per entrambe i principi attivi.

Tale comportamento risponde pienamente agli obiettivi della presente invenzione.



Esempio 6: Preparazione di una serie di (5.000) compresse filmate, a tre strati come riportato nella fig. 3, comprendenti quale principio attivo nel primo strato 50 mg di idroclorotiazide, nel terzo strato 80 mg di propranololo ed uno strato barriera intermedio.

La differenza, rispetto all'esempio 5 consiste nella maggiore superficie di film delimitata dall'incisione (38.5 mm^2 di superficie).

La preparazione delle compresse filmate viene effettuata esattamente come riportato nell'esempio 5 ai punti da 5.a sino a 5.e.

6 - f Incisione della filmatura (con incisione circolare di 7.0 mm di diametro pari ad un'area di 38.5 mm^2) su entrambe le facce della compressa

Le compresse filmate vengono poste in un opportuno vibratore-distributore che provvede ad orientare le compresse ed a distribuirle singolarmente su appositi alloggiamenti di precisione con dimensioni calibrate. Un sistema trasportatore consente di portare le singole compresse posizionate sul piano di massima stabilità sotto il sistema di abrasione costituito da una sorgente di raggio laser a CO₂ della potenza di 20W che effettua l'asportazione di una parte di filmatura. In particolare su entrambe le facce della compressa filmata viene effettuata una incisione circolare di 7.0 mm di diametro.

L'incisione viene praticata in un tempo di circa 100 millisecondi, applicazione necessaria e sufficiente per perforare il film di rivestimento dello spessore di circa 100 micrometri.

Operando come sopra riportato si ottengono compresse filmate, rivestite in ogni parte della superficie, ad eccezione delle superficie incisa come riportato nella figura 3. Ciò significa che tutta la superficie rivestita della compressa risulta impermeabile a liquidi acquosi ad esclusione delle superficie incisa.

6.g- Test di dissoluzione. (Su compresse filmate con incisione circolare di 7.0 mm di diametro)

Per valutare le caratteristiche di cessione dei sistemi finiti, riportati in 6-f viene utilizzata l'apparecchiatura 2, paddle (descritta in USP XXII) operando a 100 r.p.m. ed utilizzando quale fluido di dissoluzione acqua distillata a 37°C. La cessione del principio attivo viene seguita mediante determinazione spettrofotometrica U.V. a 270 nm per l'idroclorotiazide e a 290 nm per il propranololo, utilizzando un sistema automatico di campionamento e lettura (Spectracomp 602 della Advanced Products- Milano)

I risultati delle prove effettuate sono riportati in tabella VI°

TABELLA VI° -

Tempo (min)	% rilasciata	% rilasciata
	Idroclorotiazide	propranololo
0	0	0
120	15.3	21.6
240	35.8	36.9
360	56.4	54.3
720	77.0	86.3
960	85.3	96.2
1200	92.8	98.8
1440	99.8	99.8

E' possibile evidenziare che dai sistemi preparati si ottiene una cessione dell'idroclorotiazide e del propranololo con una cinetica pressochè lineare per entrambe i principi attivi. Inoltre il rilascio dei principi attivi risulta notevolmente più veloce rispetto alle compresse che presentano una superficie libera circolare di 5,0 mm di diametro pari a 19.6 mm^2 di superficie libera su ciascuna faccia della compressa.

Tale comportamento risponde pienamente agli obiettivi della presente invenzione.



Handwritten signature or mark.

RIVENDICAZIONI

1. Sistema terapeutico per il rilascio controllato di uno o più principi attivi, con andamento preventivamente programmato, caratterizzato dal fatto che comprende un nucleo costituito da una compressa a tre strati di cui i due strati esterni veicolano il/i principi attivi mentre lo strato interno è costituito da una barriera polimerica erodibile o gelificabile in mezzo acquoso, detta compressa essendo completamente rivestita da un film di materiale polimerico insolubile in fluidi acquosi, su cui sono state praticate mediante laser una o più incisioni delimitanti un'area di forma geometrica e dimensioni predeterminate in funzione dei tempi di rilascio che si vogliono ottenere, detto rilascio avvenendo dall'area del nucleo sottostante la superficie del film di rivestimento delimitata dalla/dalle incisioni, che si stacca quando il sistema terapeutico viene a contatto con i fluidi acquosi.
2. Sistema terapeutico secondo la rivendicazione 1, in cui il film di rivestimento è inciso solo in corrispondenza del primo strato della compressa (nucleo).
3. Sistema terapeutico secondo la rivendicazione 1, in cui il film di rivestimento è inciso in corrispondenza sia del primo che del terzo strato.
4. Sistema terapeutico secondo la rivendicazione 2, in cui sia il primo che il terzo strato contengono lo stesso principio attivo.
5. Sistema terapeutico secondo la rivendicazione 2, in cui il primo



e il terzo strato contengono principi attivi diversi.

6. Sistema terapeutico secondo la rivendicazione 3, in cui il primo e il terzo strato contengono principi attivi diversi.
7. Sistema terapeutico secondo la rivendicazione 1, in cui il primo ed il terzo strato presentano una identica composizione per il rilascio controllato del principio attivo.
8. Sistema terapeutico secondo la rivendicazione 1 in cui il primo ed il terzo strato presentano differente composizione per il rilascio controllato del principio attivo.
9. Sistema terapeutico secondo la rivendicazione 1, in cui l'area delimitata dalla/dalle incisioni sul film insolubile di rivestimento ha dimensioni comprese tra il 2 e il 50% dell'area totale del rivestimento.
10. Sistema terapeutico secondo la rivendicazione 9 in cui l'area delimitata dalla/dalle incisioni sul film insolubile di rivestimento è di dimensioni comprese tra il 5 e il 30% dell'area totale del rivestimento.
11. Sistema terapeutico secondo la rivendicazione 1 in cui il primo strato comprende uno o più polimeri in grado di modulare la cessione del principio attivo.
12. Sistema terapeutico secondo la rivendicazione 11 in cui detti polimeri costituiscono tra l'1% ed il 90% in peso di detto strato.
13. Sistema terapeutico secondo la rivendicazione 12 in cui detti polimeri costituiscono tra il 5% ed il 60% in peso di detto strato.
14. Sistema terapeutico secondo la rivendicazione 1 in cui il primo

strato comprende eccipienti in grado di accelerare la cessione del/dei principi attivi.

15. Sistema terapeutico secondo la rivendicazione 14 in cui detti eccipienti sono disgreganti o miscele effervescenti.

16. Sistema terapeutico secondo la rivendicazione 1 in cui il terzo strato comprende uno o più polimeri in grado di modulare la cessione del/dei principi attivi.

17. Sistema terapeutico secondo la rivendicazione 16 in cui detti polimeri costituiscono tra l'1% ed il 90% in peso di detto strato.

18. Sistema terapeutico secondo la rivendicazione 17 in cui detti polimeri costituiscono tra il 5% ed il 60% in peso di detto strato.

19. Sistema terapeutico secondo la rivendicazione 1 in cui il terzo strato comprende eccipienti in grado di accelerare la cessione del principio attivo.

20. Sistema terapeutico secondo la rivendicazione 19 in cui detti eccipienti sono disgreganti o miscele effervescenti.

21. Sistema terapeutico secondo la rivendicazione 1 in cui il secondo strato comprende uno o più polimeri scelti tra polimeri prevalentemente erodibili e polimeri prevalentemente gelificabili.

22. Sistema terapeutico secondo la rivendicazione 21 in cui detti polimeri costituiscono dal 5 al 90% in peso di detto strato.

23. Sistema terapeutico secondo la rivendicazione 22 in cui detti polimeri costituiscono dal 30 al 90% in peso di detto strato.

24. Sistema terapeutico secondo la rivendicazione 1 in cui detti tre strati hanno ciascuno uno spessore compreso tra 0.5 e 5 mm.

25. Sistema terapeutico secondo la rivendicazione 1 in cui sul film di rivestimento polimerico insolubile è applicato un secondo film di rivestimento polimerico gastroresistente ed enterosolubile.

26. Metodo di preparazione di un sistema secondo la rivendicazione 1 caratterizzato dal fatto che la/le incisioni sul film di rivestimento vengono praticate mediante utilizzo di un raggio laser.

27. Metodo secondo la rivendicazione 26 in cui la/le incisioni sul film di rivestimento vengono praticate con un dispositivo laser a sorgente CO2 avente una potenza di 20W.

(MAU/lm) *Mon*

Milano, li 12 marzo 2002

p. JAGOTEC AG

Il Mandatario

[Signature]
Dr. Diego Pallini

NOTARBARTOLO & GERVASI S.p.A.



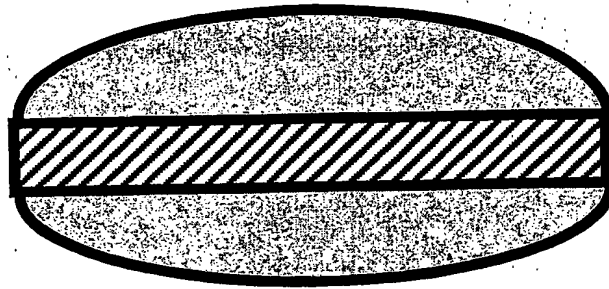


Figura 1

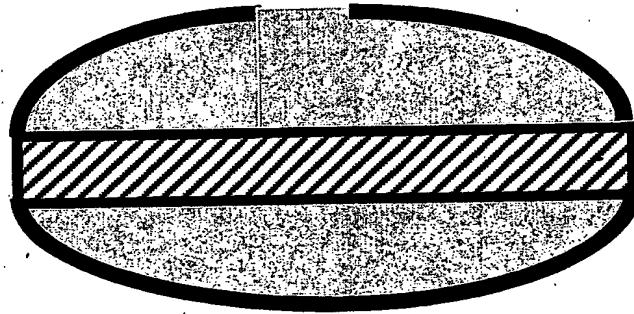


Figura 2

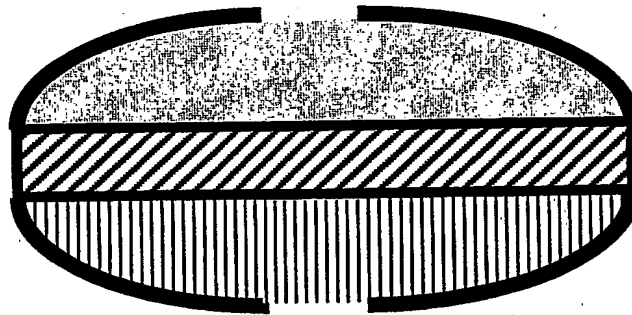


Figura 3

MI 2002 A 0 0 0 5 1 4.



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.